

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

ARKIN Irachmyel

Né en 1912 à Wolpa (Pologne)

LE TRAITEMENT

des Syndromes Hémorragiques

par la VITAMINE C

Président : M. P. CARNOT, Professeur

STUDIO STÉNO-DACTYL

5, Rue du Pont-de-Lodi

PARIS (VI^e)

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

ARKIN Irachmyel

Né en 1912 à Wolpa (Pologne)

LE TRAITEMENT

des Syndromes Hémorragiques

par la VITAMINE C

Président : M. P. CARNOT, Professeur

STUDIO STÉNO-DACTYL

5, Rue du Pont-de-Lodi

PARIS (VI°)

1939



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie.....	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements.....	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAÎTRE.
Clinique propédeutique.....	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	TROISIER.
Clinique de cardiologie.....	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie.....	LAUBRY.
Assistance Médico-Sociale.....	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire.....	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

A MA MÈRE,

*en reconnaissance des sacrifices
qu'elle a fait pour moi.*

AU SOUVENIR DE MON PÈRE.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A MONSIEUR ET MADAME MAYER,

qui m'ont témoigné tant de dévouement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547527_0076

INTRODUCTION

La préparation à l'état pur de la vitamine C sous forme d'acide ascorbique a mis à la disposition des médecins un agent dont on tente actuellement de tous côtés de déterminer les possibilités d'utilisation. Parmi celles-ci il n'est pas surprenant de voir figurer le traitement des états hémorragiques.

Déjà, avant l'isolement de l'acide ascorbique, il avait été fait des tentatives de traitement des maladies hémorragiques par la vitamine C, mais ces résultats, que nous font connaître MM. Lunedei et Giannoni, n'avaient rien apporté de bien convaincant.

Partant des théories de Pittaluga, qui incriminait une carence vitaminique à l'origine de la diathèse hémorragique, Llopis prépara en 1926 la nateine complexe de vitamines A, B et C et des sels de chaux destinés à combattre l'hémophilie, ce qui rendait très efficace l'appréciation des effets obtenus et leur discrimination.

C'est en 1934 que A. Böger et H. Schroeder, de Munich, injectèrent par voie intra-veineuse de l'acide

LA VITAMINE C OU ANTISCORBUTIQUE.

Les propriétés de la vitamine C ont été étudiées par de nombreux expérimentateurs, parmi lesquels il faut mettre au premier plan: d'abord Holst et Frölich, puis Begssonoff, Zilva, Rygh, puis Tillman et Szent-Györgyi. Après les intéressants essais de Begssonoff, qui réussit à extraire du jus de choux, un produit concentré doué d'un fort pouvoir antiscorbutique, la nature chimique de la vitamine C a été découverte par un savant hongrois, Szent-Györgyi. Connaissant les propriétés réductrices de la vitamine C, il est amené à formuler l'hypothèse que le « facteur réducteur des jus de plantes et de la cortico-surrénale est vraisemblablement la vitamine antiscorbutique elle-même.

Szent-Györgyi ne tarde pas à prouver que la cortico-surrénale contient des quantités relativement importantes d'un agent de réduction qu'il réussit à isoler et à faire cristalliser, et dont il étudie la nature chimique. Ce corps présente des réactions qui l'apparentent aux sucres, sa formule brute est $C^6H^8O^6$. Donné à des cobayes privés de vitamines C il a une action nettement antiscorbutique. C'est donc de la

vitamine C qu'il s'agit et ce corps en question est désigné, en 1933, sous le nom d'acide ascorbique.

En 1933, Reichstein, Gruessner, ainsi qu'Havorth et ses collaborateurs, parviennent à effectuer la synthèse de l'acide ascorbique. A l'heure actuelle, on prépare industriellement une vitamine C synthétique à des prix relativement peu élevés.

LE RÔLE DE LA VITAMINE C

DANS LES PHÉNOMÈNES VITAUX.

La vitamine C joue un rôle considérable dans les phénomènes vitaux. Son absence dans l'organisme entraîne des troubles importants.

L. Randoïn et A. Michaux (1923-1932) ont montré que chez le cobaye exclusivement privé de vitamine C, il se produit, du quinzième jour à la mort, dans le sang : une augmentation de la teneur en eau, en chlore, en sodium, en urée, en fibrinogène et en même temps une diminution de la teneur en potassium, en fer et en sérum globuleux.

La vitamine C semble jouer un rôle d'activateur dans le travail de désintégration des protéiques, dans l'hydrolyse de la gélatine, dans l'action des protéases du foie et du rein (Von Enler et Karrer).

D'après Szent-Györgyi, l'acide ascorbique jouerait un rôle de régulateur des oxydations cellulaires. En 1935, Giraud et Leblond ont prouvé que les animaux peuvent vivre avec des taux insuffisants de vitamine C dans leurs organes. Si ces taux sont à

un niveau bas, on note des troubles variés : anémie, hémorragies, etc.), c'est l'état de précaréence chimique.

Une forte proportion des habitants de grandes villes vivrait dans cet état de déficience (Gölthlin et Dalldorff). La vitamine C a une action sur le métabolisme des hydrates de carbone chez l'homme normal. Elle produit une hypoglycémie à jeun et diminue l'hyperglycémie alimentaire (Stoicesco et Guigald). Chez le diabétique cette action est variable et inconstante.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(Faure-Beaulieu, Cahen et Felol : *Le traitement des syndromes hémorragiques par la vit. C*).

Monde Médical, 15 déc. 1938.

Mme L..., âgée de 37 ans, est entrée à l'hôpital pour *granulie généralisée*. Quinze jours plus tard elle présente des *épistaxis* et *gingivorragies* incoercibles. A l'examen de la peau on découvre des *petechies* sur les bras, les cuisses et à la base du cou.

Le temps de saignement est de 18 minutes.

Le temps de coagulation, 20 minutes.

Le signe du lacet est positif.

Une énumération globulaire montre :

3.690.000 hématies.

75 % d'hémoglobine.

6.900 leucocytes.

77 % polynucléaires.

172.000 hémato blasts.

Le syndrome hémorragique est rebelle à tous les thérapeutiques classiques, ainsi qu'à trois transfusions

(200, 200, 300). Les muqueuses continuent à saigner en nappe. De nouveaux éléments purpuriques apparaissent sur les membres par poussées. Après une première injection intra-veineuse de 100 milligr. d'acide ascorbique, l'épistaxis cesse, les gingivorragies diminuent.

On continue les injections quotidiennes d'acide ascorbique pendant huit jours. La malade ne saigne plus. Il n'y a pas de nouvelle poussée purpurique. Mais la suppression des hémorragies n'empêche pas l'évolution de la maladie. L'état général s'aggrave et on voit apparaître des signes méningés ; céphalée atroce, hyperesthésie cutanée, diffuse, agitation, raideurs de la nuque, signe de Brudzinski, la température monte en flèche à 40,8; le pouls est imprenable. Tous les réflexes tendineux sont abolis; le rythme respiratoire prend le type Cheyne-Stokes. La malade succombe après un court coma.

Ce cas nous montre l'activité de l'acide ascorbique dans un purpura toxi-infectieux, dû à une septicémie tuberculeuse, après échec des hémostatiques classiques et des transfusions sanguines.

OBSERVATION II.

(J. R. Dreyfus. *La Presse Médicale*, 8-4-1936).

W. M..., âgé de 7 ans, est envoyé à l'hôpital de la Chaux-de-Fonds par son médecin avec le diagnostic

de purpura hémorragique généralisé. A l'examen on note la présence des taches hémorragiques sur la peau et les muqueuses.

L'examen du sang montre :

Globules rouges : 6.120.000.

Globules blancs : 5.400, dont :

Polynucléaires neutrophiles : 52 %.

Mononucléaires neutrophiles : 3 %.

Polynucléaires eosinophiles : 1 %.

Lymphocytes : 34 %.

Monocytes : 10 %.

Plaquettes sanguines : 20.000.

Le temps de saignement est de 6 heures. Le temps de coagulation est normal, mais le caillot ne se rétracte pas. Le signe du lacet est fortement positif. Il y a hématurie. Malgré un traitement à la tricalcine et à l'hémoplastine, l'enfant continue à montrer de nouvelles hémorragies. Trois jours après l'entrée à l'hôpital, l'enfant saigne énormément du nez, vomit du sang, et on trouve des fortes quantités de sang dans l'urine et dans les selles. Le taux de l'hémoglobine tombe à 35 %, la température monte à 39°. A ce moment on fait au malade une injection intra-veineuse de 2 cc. (100 milligr.) d'acide ascorbique. Le lendemain l'enfant ne saigne plus. On continue à lui donner tous les jours 2 cmc. d'une solution d'acide ascorbique par voie intra-veineuse et 4 tablettes d'acide ascorbique par voie buccale. Après 5 jours de traitement, comme les hémorragies se sont arrêté-

tées, on arrête l'acide ascorbique par voie intra-veineuse et on lui donne 4 tablettes tous les jours par voie buccale.

Trois jours plus tard le garçon saigne de nouveau du nez. Aucun remède n'arrive à empêcher l'épistaxis. Une injection intra-veineuse d'acide ascorbique réussit. Comme l'application par voie buccale d'acide ascorbique ne s'est pas montré efficace et comme les injections intra-veineuses sont devenues à peu près impossibles chez ce garçon, on essaie la « Laroscorbine Roche », qui peut être injectée par voie sous-cutanée. L'enfant reçoit donc, tous les deux jours, une ampoule de 2 cc. de Laroscorbine par voie sous-cutanée et 4 tablettes par jour par voie buccale. Deux mois après l'entrée à l'hôpital, le garçon quitte le service avec 85 % d'hémoglobine, 5,5 millions de globules rouges et 9.200 de globules blancs. Pas de Poikilocytoses.

OBSERVATION III.

(J. R. Dreyfus. *La Presse Médicale*,
8 avril 1936).

Un enfant nourri six mois au sein et après avec du lait de vache, des légumes et des fruits, se développait normalement. A l'âge de 2 ans on remarque des taches bleues à une jambe. On constatait qu'après les plus légers traumatismes l'enfant montrait des hématomes.

L'examen du sang montre :

Globules rouges : 3.940.000.

Hémoglobine : 89 %.

Globules blancs : 8.600, dont :

Polynucléaires neutrophiles : 25 %.

Polynucléaires éosinophiles : 2 %.

Lymphocytes : 71 %.

Monocytes : 2 %.

Plaquettes sanguines : 3.940.

Un mois plus tard, on constate sur tout le corps, surtout aux jambes, aux bras et au front, des grandes hémorragies cutanées. On note des taches hémorragiques à la muqueuse buccale et aux lèvres. Le temps de saignement était de dix minutes, le caillot ne se rétractait pas du tout et le signe du lacet était fortement positif.

Après un traitement par l'acide ascorbique intra-veineux, on note une amélioration très nette. Pas de nouvelles hémorragies, le temps de saignement est de neuf minutes, le temps de coagulation de vingt-cinq minutes et le caillot se rétracte bien. Le nombre des plaquettes sanguines augmente légèrement.

CONCLUSIONS

L'efficacité de la vitamine C est indiscutable dans toutes les hémorragies capillaires. Dans l'état actuel de nos connaissances, le mécanisme de cette intervention est mal connu. Cependant nos recherches peuvent être orientées vers la perméabilité capillaire et le temps de coagulation. L'acide ascorbique agit à la manière d'un ciment de l'endothélium capillaire ou d'un co-ferment de la coagulation.

La clinique et les travaux expérimentaux nous montrent sur quels facteurs d'hémorragie et dans quelle mesure s'exerce l'action de l'acide ascorbique :

a) Le temps de coagulation est constamment ramené à la normale sous l'influence des injections d'acide ascorbique, ainsi que l'application de cette thérapeutique aux hémophiles l'a démontrée.

b) Le temps de saignement n'est pas diminué.

c) Le nombre des plaquettes est peu ou pas augmenté.

d) La perméabilité capillaire.

L'action la plus évidente, contrôlée par le signe du lacet. La vitamine C supprime la perméabilité capillaire anormale.

Des cas de scorbut, améliorés par le jus de citron et non par l'acide ascorbique, ont mené à la découverte d'un facteur C_2 , qui porterait plus spécialement sur les phénomènes hémorragiques. On l'a rapproché de la vitamine K antihémorragique contenue dans les graines d'alfala (efficace seulement chez les gallinacés).

Récemment, Szent-Györgyi a décrit une vitamine P, de perméabilité capillaire ou citrine. C'est une flavone, de formule chimique voisine de l'hesperitine qui existe dans l'écorce du citron et de l'orange, à l'état de glucoside : l'hespéridine.

La citrine guérit les diathèses hémorragiques des capillaires.

En fin de compte, le problème de la pluralité du facteur C se double de celui de la pluralité du facteur antihémorragique.

Comme nous l'avons vu, les auteurs qui ont employé l'acide ascorbique comme hémostatique ont eu recours à la voie intraveineuse. La voie buccale n'a été utilisée qu'à titre complémentaire.

En effet, *per os* l'acide ascorbique n'a aucune activité antihémorragique. S'agit-il d'un défaut d'absorption, dû à des lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale (Böger et Schröder), d'une excrétion urinaire accélérée (Engelkes), ou d'une destruction dans l'intestin par le colibaccille, comme tendent à le démontrer les expériences « *in vitro* » de Stepp et Schröder ? On doit donc injecter par voie endo-

veineuse. Les injections sont parfaitement tolérées, les veines ne se thrombosent pas. Les doses quotidiennes employées ont été de 0 gr. 1 à 0 gr. 2. Le traitement peut être continué un temps pratiquement indéfini.

Indépendamment de son action hémostatique, l'acide ascorbique exercerait aussi une action stimulante sur le processus de l'hématopoïese des globules rouges (Vogt).

C'est déjà un progrès des plus intéressants que de voir s'ajouter aux moyens dont nous disposions un agent qui paraît très efficace pour traiter certaines maladies hémorragiques.

Vu : *Le Président de Thèse,*

P. CARNOT.

Vu : *Le Doyen,*

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- PANIEZ. — Utilisation de la vitamine C comme agent de traitement des maladies hémorragiques. (*Presse Médicale*, n° 99, 11 déc. 1935, p. 2005.)
- A. LUNEDI et GIANNONI. — La vitamina C nella terapia della diatesi emorragiche. (*Revista di clinica medica*, Fivene, mai 1935, p. 319.)
- E. VOGT. — Ueber die Behandlung gynäkologischer Blutungen mit vitamine C. (*Munchener mediz. Wochenschrift*, 14 février 1935, p. 263.)
- J.-R. DREYFUS (de Berne). — Les succès du nouveau traitement de la diathèse hémorragique. (*Presse Médicale*, n° 29, 8 avril 1936, p. 589.)
- H. VILLARD, H. VIALEFFOND et DIACONO : Hémorragies récidivantes du vitré traitées par injection d'acide ascorbique. (*Soc. Sciences Méd. et Biol.*, Montpellier, séance du 31 mai 1935.)
- R. SEYDERHELM et H. GREBE. — Vitamine und Blut. (Leipzig, 1935.)
- H. ENGELKES. — Treatment of haemorrhagic disorders with vitamine C. (*The Lancet*, 7 déc. 1935.)
- G. MOURIQUAUD et P. VIENNOIS. — L'acide ascorbique, les bases cliniques et biologiques de ses indications thérapeutiques. (*Bull. soc. therap.*, 1936.)
- E. JUNGHANS. — Die Behandlung von gynäkologischen Blutungen mit vitamin C. (*Klin-Wochenschrift*, 22 juin 1935.)

LAMBIN et VAN HECKE. — Action hémostatique de l'acide ascorbique. (*Soc. Belge Biologie*, 28 sept. 1935.)

M. FAURE-BEAULIEU, Robert CAHEN et M. FELD. — Le traitement des syndromes hémorragiques par la vitamine C. (*Monde médical*, n° 928, 15 déc. 1938.)

LEBLOND. — Recherches histochimiques sur la localisation et le cycle de la vitamine C dans l'organisme. (Thèse, Paris, 1934.)

E. GABBE. — Bestimmung von vitamine C in Blutserum. (*Klin. Wochenschrift*, 1934.)

P. SAVY. — Traité de thérapeutique clinique 1938.

A. BOGER et H. SCHRODER. — Ueber die Stillung schwerster Blutungen durch parenteral zufuthr von C vitamine. (*Münch. medik. Wochenschrift*, 24 août 1937.)

